Instituto Superior CONAMAD – Faculdade ISCON
Curso de Biomedicina
Trabalho de Conclusão de Curso

MUTAÇÃO NO GENE CDH1 E SUAS COMPLICAÇÕES NO TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DO CÂNCER GÁSTRICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

Brasília-DF
2024

Dorivan Arcangelo da Silva

MUTAÇÃO NO GENE CDH1 E SUAS COMPLICAÇÕES NO TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DO CÂNCER GÁSTRICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Biomedicina pelo Instituto Superior CONAMAD – Faculdade ISCON.

Orientador (a): Prof Eliel Messias.

Brasília-DF, 28 de novembro de 2024

Brasília-DF

2024

Brasília-DF, 28 de novembro de 2024

Banca Examinadora

Orientador (Prof. Esp. Eliel Messias)

Examinador (Profª. MSc. Alberlucia Dâmaso)

Examinador (Prof. Dr. Herdson Renney de Souza)

Examinador (Prof. Esp. Eliel Messias)

Brasília-DF

2024

MUTAÇÃO NO GENE CDH1 E SUAS COMPLICAÇÕES NO TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DO CÂNCER GÁSTRICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

Dorivan Arcangelo da Silva[1]
Eliel Messias[2]
[1]Acadêmico de Biomedicina. Instituição: Instituto Superior da Convenção Nacional das Assembleias de Deus
CONAMAD. Brasília, Distrito Federal. E-mail: cvieira.nunes@gmail.com
[2]Professor do Curso de Biomedicina. Orientador. Instituição: Instituto Superior da Convenção Nacional das
Assembleias de Deus CONAMAD. Brasília, Distrito Federal. E-mail: eliel.messias@iscon.edu.br

Resumo: Introdução: O gene CDH1 é crucial para a adesão celular em tecidos epiteliais e está associado ao Câncer Gástrico Difuso Hereditário (HDGC). As mutações no CDH1 aumentam significativamente o risco de desenvolver cancro gástrico difuso, com riscos ao longo da vida estimados em 67% para os homens e 83% para as mulheres aos 80 anos. Além disso, as mulheres com mutações no CDH1 enfrentam um risco de 39% a 52% de cancro da mama lobular. Devido ao elevado risco de cancro, o tratamento médico inclui frequentemente recomendações para gastrectomia total profilática e vigilância regular para detecção precoce. Objetivo: O objetivo em relação ao CDH1 e ao câncer gástrico é melhorar as estratégias de detecção precoce e manejo para indivíduos em risco de câncer gástrico difuso hereditário (HDGC) devido a mutações no CDH1, reduzindo assim a incidência de câncer gástrico e melhorando os resultados dos pacientes por meio de aconselhamento genético, vigilância e intervenções profiláticas. Metodologia: A metodologia para estudar CDH1 e câncer gástrico normalmente envolve testes genéticos para identificar mutações no gene CDH1 entre indivíduos com histórico familiar de câncer gástrico difuso hereditário (HDGC). Isto inclui o uso de abordagens moleculares para detectar defeitos na linha germinativa e avaliar a penetrância de mutações. Além disso, as estratégias de manejo clínico podem envolver técnicas de vigilância, como endoscopia e recomendações para gastrectomia total profilática para indivíduos de alto risco. Revisão Bibliográfica: Foi realizada uma busca sistemática em bases de dados científicas, como Pubmed e Scielo, para coletar informações relevantes sobre o câncer gástrico difuso hereditário, o gene CDH1 e suas implicações clínicas. A literatura foi analisada para identificar padrões, diretrizes e recomendações atuais sobre o manejo da doença. Resultados: Os resultados deste estudo revelam insights significativos sobre a relação entre as mutações do gene CDH1 e o câncer gástrico difuso-hereditário (CGDH).
Palavras-chave: Biomarcadores, Câncer, CDH1.

Abstract: Introduction: The CDH1 gene plays a crucial role in cell adhesion within epithelial tissues and is associated with Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC). Mutations in CDH1 significantly increase the risk of developing diffuse gastric cancer, with lifetime risks estimated at 67% for men and 83% for women by age 80. Additionally, women with CDH1 mutations face a 39%-52% risk of lobular breast cancer. Due to the elevated cancer risk, medical management often includes recommendations for prophylactic total gastrectomy and regular surveillance for early detection. Objective: The aim regarding CDH1 and gastric cancer is to enhance early detection and management strategies for individuals at risk of hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) due to CDH1 mutations, thereby reducing the incidence of gastric cancer and improving patient outcomes through genetic counseling, surveillance, and prophylactic

interventions. Methodology: The methodology for studying CDH1 and gastric cancer typically involves genetic testing to identify mutations in the CDH1 gene among individuals with a family history of HDGC. This includes molecular approaches to detect germline defects and assess mutation penetrance. Additionally, clinical management strategies may involve surveillance techniques such as endoscopy and recommendations for prophylactic total gastrectomy for high-risk individuals. Literature Review: A systematic search was conducted in scientific databases, such as PubMed and Scielo, to gather relevant information on hereditary diffuse gastric cancer, the CDH1 gene, and its clinical implications. The literature was analyzed to identify current patterns, guidelines, and recommendations for disease management. Results: The findings of this study provide significant insights into the relationship between CDH1 gene mutations and hereditary diffuse gastric cancer (HDGC).

Keywords: *Biomarkers, Cancer, CDH1.*

Introdução

O câncer gástrico difuso hereditário (HDGC) é uma síndrome genética associada principalmente a mutações no gene CDH1, que é essencial para a adesão celular em tecidos epiteliais. Indivíduos portadores de mutações CDH1 enfrentam riscos significativamente elevados de desenvolver cancro gástrico difuso, com probabilidades ao longo da vida atingindo até 83% para mulheres e 67% para homens aos 80 anos, em comparação com um risco de apenas 0,6% na população em geral[1,2,3,4,5,6,7]. Além disso, estas mutações estão associadas a um risco aumentado de cancro da mama lobular, particularmente em mulheres, com riscos estimados entre 39% e 52%[5,6,7,10]. Devido à natureza agressiva da doença e aos desafios na detecção precoce, o tratamento médico muitas vezes inclui recomendações para gastrectomia total profilática e vigilância regular, começando entre os 18 e os 40 anos para o cancro gástrico e aos 25 anos para o cancro da mama[8,9,]

O diagnóstico do câncer gástrico pode ser feito de várias maneiras, incluindo: exame clínico, vídeo-endoscopia, ultrassonografia abdominal, TC de abdômen total, Pet Scan e em alguns casos, laparoscopia de varredura com biopsia para tipagem da linhagem[15].

A realização de testes genéticos e intervenções precoces em indivíduos com predisposição ao câncer nas mutações no gene CDH1, visa a identificação precoce e a adoção de medidas profiláticas, como a gastrectomia total, que pode reduzir o risco do desenvolvimento da doença[1,2.] O aconselhamento genético é importante para que os pacientes compreendam os riscos e as opções de tratamentos disponíveis[3,4].

Aumento da conscientização, identificação de mutação, aconselhamento genético, intervenções profiláticas, atualização das diretrizes clínicas e base para futuras pesquisas são os objetivos desse trabalho de revisão.

Metodologia

Neste trabalho revisional foram usados 30 artigos científicos como base de pesquisa, dos quais 22 foram citados como referências para a sua composição. Fontes de pesquisa: Scielo, Google, Nccn.

Resultados

O estudo sobre os resultados dos artigos revela a importância das mutações no gene CDH1 na predisposição ao câncer gástrico difuso hereditário. Indivíduos portadores de mutações em CDH1 têm um risco significativamente maior de desenvolver câncer gástrico difuso, especialmente com o avanço da idade, o que ressalta a necessidade de testes genéticos e estratégias de vigilância adequada[18].

Além disso, a alta penetrância das mutações no gene CDH1, que pode atingir até 80%, enfatiza a relevância do aconselhamento genético e da realização de procedimentos profiláticos, como a gastrectomia total, para prolongar a vida dos pacientes[7.] A identificação precoce dessas mutações é crucial, pois permite intervenções que podem melhorar a qualidade de vida e os resultados clínicos[7].

A complexidade do manejo clínico, que deve incluir uma abordagem multidisciplinar para garantir um tratamento eficaz e personalizado, considerando as particularidades de cada paciente e sua história familiar. A combinação de diagnóstico precoce, vigilância rigorosa e intervenções cirúrgicas profiláticas são fundamentais para o manejo

do câncer gástrico difuso hereditário associado a mutações no gene CDH1[5].

Discussão

A mutação do gene CDH1 pode ser causada por alterações genéticas, como mutações, mutações frameshift e deleções. Essas mutações estão mais relacionadas com a ocorrência da síndrome do câncer gástrico hereditário difuso, sendo o códon 1003, localizado no exon 7, o sítio mais frequente das mutações[16]. Além disso, as mutações no gene CDH1 podem ser herdadas por um padrão de herança autossômica dominante[14].

A sintomatologia do câncer gástrico em suas fases mais precoces como in-situ é quase inespecífica ou ausente, sendo assim somente nos casos mais avançados no número de classificação T, os mais relatados pelo paciente quando a doença já atingiu um estágio de tratamento onde a cura já não é mais possível[18].

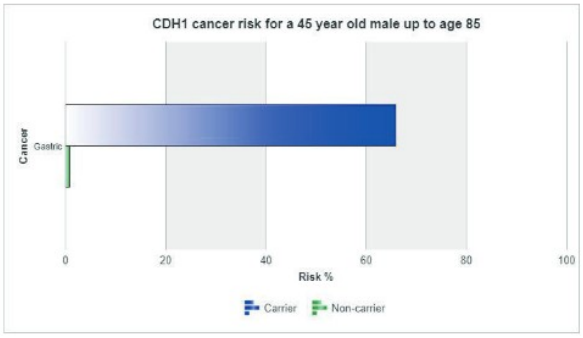
Testes genéticos recomendados com base em diretrizes, considerando a história familiar do paciente e a análise histopatológica de espécimes de ressecção endoscópica da mucosa gástrica, que confirmam o diagnóstico. Além disso, a presença de dois ou mais casos de câncer gástrico difuso em parentes de primeiro ou segundo grau, sendo um deles diagnosticado antes dos 50 anos, é um critério importante para o diagnóstico clínico[18].

Os tratamentos disponíveis para o câncer gástrico CDH1 incluem: Cirurgia profilática, quando o teste de mapeamento genético confirme a mutação, a laparoscopia tem demonstrado resultados oncológicos semelhantes à abordagem laparotômica, com menor morbidade[19].

A quimioterapia para os casos em que a abordagem é curativa, tem sido realizado na sua grande maioria usando o protocolo neoadjuvante (pré-cirúrgico) e adjuvante (pós-cirurgico) usando uma combinação de medicamentos FLOT (5-fluorouracil (5-FU), folinato de cálcio, oxaliplatina, docetaxel). Estudos de fase III corroboram que esse protocolo tem apresentado o maior número de casos curativos quando relacionado com outros protocolos como: ECF/ECX - estudo MAGIC (epirrubicina, cisplatina, 5-FU ou epirrubicina, cisplatina e oxaliplatina)[20].

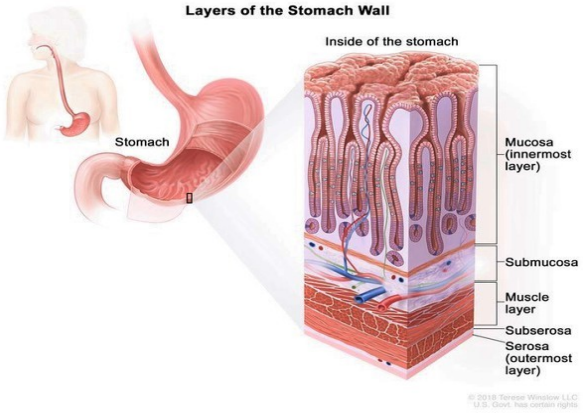
A ressecção pela gastrectomia é dividida em algumas etapas, levando em consideração o grau de comprometimento do estômago. Os tumores em estágios iniciais sendo in-situ (em lâmina própria), são dissecados através de endoscopias digestiva alta, quando o tumor infiltra a mucosa ou submucosa é avaliada a possibilidade da gastrectomia subtotal ou total, dependendo da localização da área acometida, sendo a subtotal mais comum quando a infiltração está localizada no corpo e(ou) piloro do estômago, já quando a cárdia é a área acometida, o tratamento ouro, continua sendo a gastrectomia total com linfadenectomia D1 ou D2, mostrando melhores resultados pós-operatório e o prognóstico na sobrevida do paciente em 5 anos[21].

Gráfico: Risco de desenvolvimento de câncer gástrico entre homens de 45 a 85 anos



Fonte: ask2me.com

Figura: Camadas da parede do estômago.



Fonte: National Cancer Institute

Conclusão

A mutação do gene CDH1 está intimamente associada ao câncer gástrico difuso hereditário (HDGC), uma condição que apresenta uma alta penetrância e risco significativo de desenvolvimento de câncer ao longo da vida. Estudos indicam que portadores de mutações no gene CDH1 têm um risco estimado de 67% a 83% de desenvolver câncer gástrico até os 80 anos, dependendo do sexo, além de um risco cumulativo de 42% para câncer de mama lobular em mulheres[22]. Essa elevada predisposição ressalta a importância do diagnóstico precoce com atenção aos sintomas, exames periódicos como: endoscopia, tomografias e do aconselhamento genético para indivíduos com histórico familiar de câncer[4,5,6,7].

A identificação de mutações no gene CDH1 é crucial, pois permite a implementação de estratégias de manejo e vigilância adequadas. A gastrectomia profilática é frequentemente recomendada para portadores da mutação, uma vez que pode prolongar a vida e reduzir a incidência de câncer gástrico. Além disso, a vigilância rigorosa, incluindo endoscopias regulares, é essencial para monitorar a saúde de indivíduos em risco e detectar precocemente quaisquer alterações patológicas[1,2,]

A mutação do gene CDH1 não apenas aumenta o risco de câncer gástrico, mas também está associada a outras neoplasias, como o câncer de mama lobular. A correlação entre a mutação CDH1 e o câncer de cólon ainda é debatida, mas recomendações para triagem podem ser feitas em casos específicos. Essa complexidade na apresentação clínica exige uma abordagem multidisciplinar para o manejo dos pacientes e suas famílias[6,7,]

Além das implicações médicas, as mutações no gene CDH1 também têm um impacto emocional e psicossocial significativo nas famílias afetadas. O conhecimento sobre a predisposição genética pode gerar ansiedade e preocupações sobre a saúde, levando a um estigma associado ao diagnóstico de câncer. Portanto, o suporte psicológico e o aconselhamento são componentes essenciais do cuidado para esses indivíduos e suas famílias[18].

A pesquisa contínua sobre o gene CDH1 e suas mutações é fundamental para melhorar a compreensão das vias moleculares envolvidas na carcinogênese. Até o momento, mais de 155 mutações germinativas diferentes foram descritas, e a maioria delas resulta em proteínas truncadas que não exercem suas funções normais[14,18,]

Por se tratar de uma mutação ainda incomum no Brasil, há um déficit de artigos e bibliografia em português para pesquisa e referenciamento.

Agradecimentos

Agradeço a minha família, em especial minha mãe Maria das Dores Pereira da Silva, minha esposa Andreia Nunes de Jesus, meus filhos Ariel Arcangelo e João Miguel, aos meus irmãos, aos doutores(a) Geracinda Marques, Aderson Aragão, Danilo Feitosa, Luciano Olival e Lucídio Portela e a todos os professores do Brasil, orientadores que me ajudaram a atravessar mais essa etapa, Eliel Messias, Herdson Sousa Renney, Keshley Patrícia Nano, Alberlucia, Diogenes, Camila, a todos os meus amigos de classe e ao universo, uma vez que vem ou está tudo lá.

Referência

[1]Blair VR, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. Lancet Oncol. 2020 21:e386-e397. PMID.

[2]Hansford S, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. JAMA Oncol. 2015 1:23-32 PMID: 26182300.

[3]Pharoah PD, et al. International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1(E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. Gastroenterology. 2001 121:1348-53.

[4]Kluijt I, et al. Dutch Working Group on Hereditary Gastric Cancer. CDH1-related hereditary diffuse gastric cancer syndrome:clinical variations and implications for counseling. Int J Cancer. 2012 131:367-76. PMID: 22020549.

[5]Ajani JA, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology®: Gastric Cancer. V 1.2023. Mar 10. Available at https://www.nccn.org.

[6]Daly M et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology®: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. V

3.2023. Feb 13. Available at https://www.nccn.org.

[7] Kaurah P, Huntsman DG. Hereditary Diffuse Gastric Cancer. 2018 Mar 22. In: Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®[Internet]. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1139/ PMID: 20301318.

[8] Blair VR, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. Lancet Oncol. 2020 21:e386-e397. PMID: 32758476.

[9] Bevers TB, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology®: Breast Cancer Screening and Diagnosis. V 1.2022. Jun 2. Available at https://www.nccn.org.

[10] Keller et al 1999 , Oliveira et al 2002 , Brooks-Wilson et al 2004

[11] Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 2014 Jul 23;513(7517):202–9.

[12] Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network [Internet]. 2022 Feb;20(2):167–92. Disponível em: https://jnccn.org/view/journals/jnccn/20/2/article-p167.xml#d18220576e1310

[13] Costa Jr. AL. Atuação profissional do psicólogo em aconselhamento genético. Psicologia: Ciência e Profissão. 1996;16(3):19–26.

[14] Zylberberg HM, Sultan K, Rubin S. Hereditary diffuse gastric cancer: One family's story. World Journal of Clinical Cases [Internet]. 16 jan 2018 [citado em 31 de julho de 2022].; 6(1):1-5. Disponível em: https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i1.1

[15] https://sbco.org.br/como-e-feito-o-diagnostico-de-cancer-de-estomago/

[16] Mastoraki A, Danias N, Arkadopoulos N, Sakorafas G, Vasiliou P, Smyrniotis V. Prophylatic total gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer. Review of the literature. Surg Oncol 2011; 4:223-6. 7.

[17] Matsukuma KE, Mullins FM, Dietz L, Zehnder JL, Ford JM, Chun NM, Schrijver I. Hereditary diffuse gastric cancer due to a previously undescribed CDH1 splice site mutation. Hum Pathol. 2010;41:1200-3

[18] Van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germlineCDH1mutation carriers. Journal of Medical Genetics [Internet]. 15 maio 2015 [citado em 30 de julho de 2022].; 52(6):361-74. Disponível em: https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103094

[19] American Cancer Society www.cancer.org

[20] Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet. 2019;393(10184):1948-57.

[21] Youn HG, An JY, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Recurrence after curative resection of early gastric cancer. Ann Surg Oncol. 2010;17(2):448-54.

[22] Global Cancer Observatory [Internet]. [citado em 30 de julho de 2022]. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pd